

다발성 뇌경색으로 발현한 크립토코쿠스뇌막염

연세대학교 의과대학 신경과학교실

홍지만 김현숙 김원주 이경열

A Case of Cryptococcal Meningitis Presenting as Multiple Cerebral Infarctions

Ji-Man Hong, M.D., Hyun Sook Kim, M.D., Won-Joo Kim, M.D., Kyung Yul Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcal meningitis is one of the common fungal infections of the central nervous system, usually developed in immunocompromised patients. Cerebral infarction has been reported as one of the late complications in cryptococcal meningitis. We report a case of cryptococcal meningitis, which initially presented with multiple cerebral infarctions of the bilateral basal ganglia and thalamus without the usual clinical signs of meningitis.

J Korean Neurol Assoc 22(4):382~385, 2004

Key Words: Cryptococcal meningitis, Cerebral infarction

크립토코쿠스뇌막염은 중추신경계의 가장 흔한 진균성 감염 중의 하나로서 주로 면역력이 저하된 환자에게 발생하며 40% 이상의 치사율을 보인다. 크립토코쿠스뇌막염의 발생에 중요한 선행 인자로는 스테로이드 치료, HIV 감염, 림프종, 백혈병, 유육종증 등으로 인한 세포 매개성 면역 저하가 있고 반 정도의 환자에서 이러한 선행 인자가 발견된다.¹ 크립토코쿠스뇌막염에서 뇌경색이 동반되는 빈도는 4%에서 32%까지 다양하게 보고되어 있고 대부분의 경우는 뇌막염이 진단된 후에 합병증으로 발견되는 경우이다.^{2,3} 저자들은 발작성야간혈색뇨증으로 장기간 스테로이드 투약 중 전형적인 뇌막염의 증상 없이 다발성 뇌경색증으로 발현된 크립토코쿠스뇌막염을 경험하였기에 보고한다.

증례

37세 여자가 3일 전부터 시작된 우측 편마비와 경도의 의식 저하를 주소로 내원하였다. 환자는 과거력상 21

세에 발작성야간혈색뇨증을 진단 받았고 27세에 정상 임신 28주에 자궁내태아사망 및 과중성혈관내응고로 인한 왼쪽 전두엽 영역에 뇌경색증이 발생하였다. 34세에 두통과 현훈으로 본원 신경과에 내원하여 정맥동 혈전증을 진단 받고 항응고제와 스테로이드를 투약하면서 외래 추적 관찰 중이었다. 환자는 증상 발병 전부터 내원까지 발열, 경부 강직, 및 두통 등의 증상은 없었다. 내원 당시 체온을 포함한 활력징후는 정상이었다. 신경학적검사상 의식은 경도의 기면 상태였다. 뇌신경기능검사상 동공은 양쪽이 같은 크기였고 대광 반사는 정상이었으며 일차 주시 위치에서 우측 눈이 좌측보다 상방으로 편위되면서 양 눈의 상방 주시에 제한이 있었다. 중추성 안면마비가 우측에서 관찰되었다. 근력은 우측 상하지에서 저하되었으며 감각의 변화는 없었다. 심부 건반사는 양측에서 정상이었고 오른쪽에서 바빈스키 징후가 나타났다. 입원 당일의 뇌 CT와 3일째의 뇌 MRI상 다발성 뇌경색이 양측 기저핵 및 시상에서 관찰되었고 MRA상 양측 중뇌동맥과 경동맥에 광범위한 협착이 관찰되었다(Fig. 1). 젊은 나이에 뇌경색을 일으킬 수 있는 원인 질환의 감별을 위한 검사에서, protein C, protein S, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibody, ANA, anti-DNA, ANCA, antithrombin III, homocysteine은 모두 정상 범위였으며 ESR은 37 mm/hr 이었다. 다른 임상병리검사에서도 특이 소견은 없었다.

Received December 26, 2003 Accepted February 5, 2004

* Address for correspondence: Kyung Yul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yongsong Severance Hospital
146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea
Tel : +82-2-3497-3325 Fax : +82-2-3462-5904
E-mail : kylee@yumc.yonsei.ac.kr

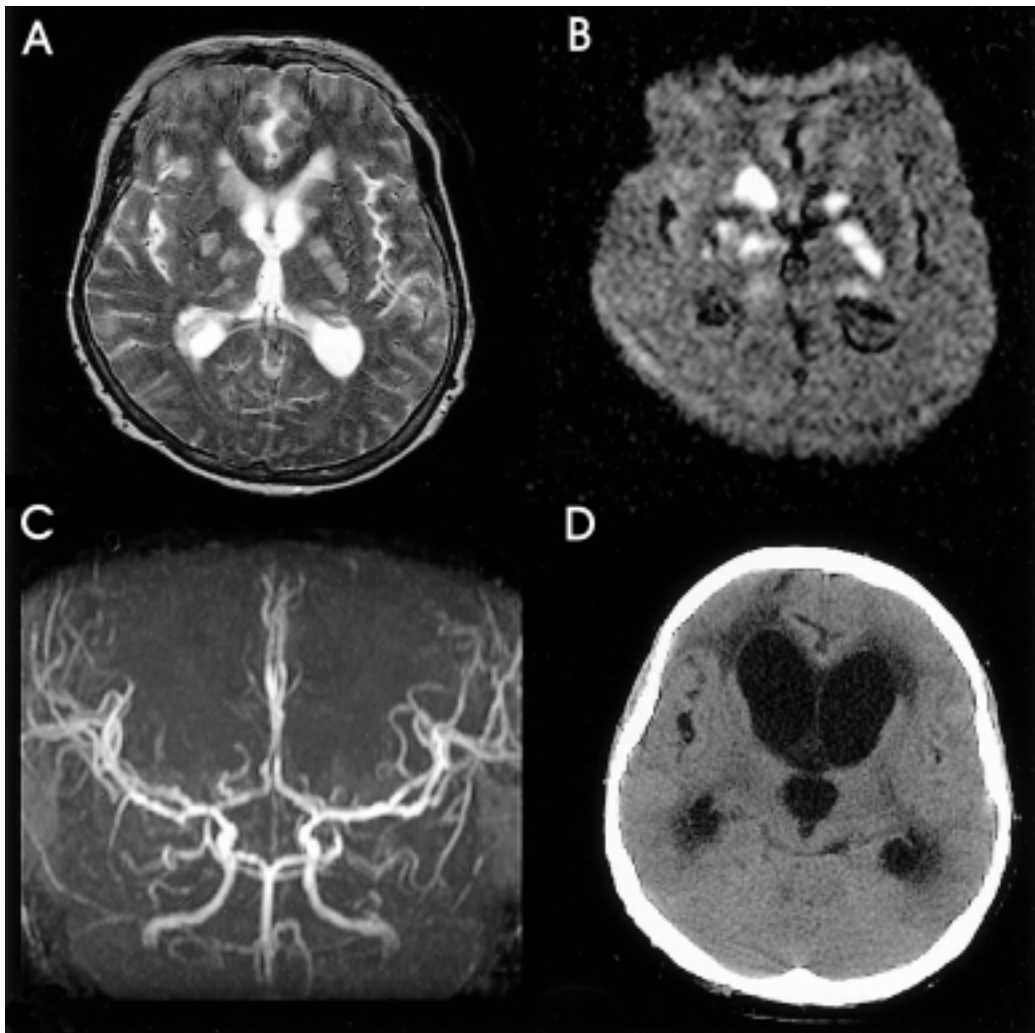


Figure 1. Brain magnetic resonance images on 3rd hospital day and CT image on 15th hospital day. T2-weighted (A) and diffusion weighted (B) images show abnormal high signal intensity lesions involving bilateral basal ganglia and thalamus. (C) Magnetic resonance angiography shows diffuse narrowing of the entire intracranial vessels with some stenosis at multifocal area. (D) Brain CT shows the newly developed hydrocephalus.

Table 1. Transcranial Doppler ultrasonographic findings

Vessel	Depth (mm)	Mean flow velocity (cm/sec)		
		2nd HD (Rt/Lt)	5nd HD (Rt/Lt)	8nd HD (Rt/Lt)
MCA	60-64	136/156	88/111	75/94
ACA	68-72	113/118	65/77	63/72
ICA _c	40-42	50/49	46/32	NP
BA	84-88	100	54	61

ACA; anterior cerebral artery, BA; basilar artery, HD; Hospital day, ICA_c; cervical portion of internal carotid artery, MCA; middle cerebral artery, NP; not performed

입원 2일째의 경두개초음파검사 결과 양측 전뇌동맥, 중뇌동맥 및 기저동맥에서 혈류 속도가 증가되었고 두개외 경동맥에서는 혈류 속도가 정상 범위였다. 입원 5일째와 8일째 시행한 검사에서는 두개 내 뇌혈류 속도가 점차 정상화되는 소견을 보였다(Table 1). 젊은 나이에

양측으로 발생한 뇌경색, 전반적인 혈관 수축 및 경도의 발열(37-38도)이 있어 뇌수막염 및 혈관염의 감별을 위해 입원 12일째 뇌척수액검사를 하였다. 압력 230 mmH₂O, 백혈구 95개(단핵구 5%, 다핵구 88%), 단백 334.5 mg/dL, 혈당 20 mg/dL, 혈장 혈당 199 mg/dL였으

며 India ink 검사에서 이상 소견이 발견되었다. 크립토코쿠스 항체 역가는 1:32로, 뇌척수액에서 *Cryptococcus neoformans*가 배양되었다. 환자는 경정맥으로 플루코나졸(400 mg/day) 투여를 시작하였으나 입원 15일에는 뇌간 반사가 모두 소실되었고 당시의 뇌 CT상 심한 뇌수두증 소견을 보였다(Fig. 1). 지속적인 항진균제 투여 및 뇌실외배액술을 하였으나 입원 24일째 사망하였다.

고 찰

크립토코쿠스뇌막염도 다른 일반적인 뇌막염과 마찬가지로 두통, 발열, 구역, 구토, 정신상태 변화와 경부 강직 등의 전형적인 증상으로 발현되며 처음 증상이 뇌경색으로 나타난 경우는 몇몇 증례 보고에서만 관찰된다.⁴⁻⁶ 이전 보고에서 특기할 만한 것은 10%의 환자에서 임상 증상이 없었고 일부 환자에서는 초기 뇌척수액검사에서 백혈구 수가 정상 범위로 나타나기도 하는 등 전형적인 뇌수막염의 양상을 보이지 않을 수 있다는 점이다.⁷ 본 증례에서 환자에게 발열과 두통 등의 전형적인 증상이 없었던 점은 아마도 지속적으로 복용하고 있는 스테로이드의 영향 때문인 것으로 생각된다.

크립토코쿠스뇌막염을 포함한 만성 뇌막염에서 뇌경색이 발생하는 기전은 몇 가지로 제시되고 있다.³ 첫째는 뇌기저부 삼출물이 뇌혈관을 둘러싸면서 혈관을 직접 압박하여 혈관 연축과 혈전증이 생기는 것이다. 둘째는 뇌수막의 염증성 삼출물이 혈관을 침범하여 괴사성 혈관염을 유발하고 이에 따른 이차적인 혈전증과 혈관 폐색이 생기는 것이다. 마지막으로 뇌막염으로 인하여 확장된 뇌실이 기능이 저하된 혈관을 압박하여 뇌경색을 유발하는 것이다. 거대세포 바이러스, 대상포진 바이러스 또는 결핵균에 의한 뇌막염에서 뇌혈관염을 동반한 뇌경색이 일어나는 것은 잘 알려져 있지만, 크립토코쿠스 감염에서는 뇌 기저부에 염증 반응이 심하지 않고 크립토코쿠스가 혈관벽증을 일으키는 것이 분명하지 않기 때문에 뇌경색의 발병 기전에 대해서는 아직 이견이 있다.^{7,8} 본 환자에서 조직검사는 하지 못했으나, 뇌 MRI상 뇌실 확장이 심하지 않고, 뇌 MRA와 경두개초음파검사서 전반적인 혈관 수축이 관찰되었으며 다발성으로 기저핵과 시상과 같은 관통동맥의 분포 영역에 뇌경색증이 발생한 것을 고려해 볼 때, 크립토코쿠스뇌막염에 의한 뇌 기저부 삼출액이 뇌 기저부를 통과하는 뇌혈관의 연축이나 혈관염을 유발하여 뇌경색이 생겼을 가능성이 높을 것으로 생각된다.

본 환자에서 동반된 질환인 발작성야간혈색뇨증은 X성염색체에 위치한 glycerophosphatidylinositol anchor의 생합성에 중요한 유전자의 이상으로 혈구들이 정상적인 기능을 하지 못하는 것이 특징이다. 용혈성 빈혈, 백혈구 감소와 혈소판 감소 외에도 정맥성 혈전이 발생할 수 있다. 정맥성 혈전은 동양인보다 서구인에게 흔하며 복

강 내 정맥 혈전으로 Budd-Chiari 증후군, 울혈성 비장종대, 복통을 동반하며 뇌정맥동 혈전으로 인해 사망을 초래하기도 한다.⁹ 혈전증은 혈구 표면 단백질이 소실되어 느린 혈류 속도를 보이는 정맥에서 응집이 일어나서 발생하기 때문에 전신성 정맥 혈전과 심장의 우-좌 문합(right to left shunt)이 동반되지 않는 한 동맥성 뇌경색은 일어나지 않는다. 본 환자에서 경식도심장조음과는 하지 않았으나 경두개초음파검사상 두개 내 혈관의 전반적인 연축을 보였고 뇌경색이 양측성으로 관통동맥의 영역에 발생한 것으로 보아 발작성야간혈색뇨증의 혈전증과 동반된 다발성 뇌경색의 가능성은 적을 것으로 생각된다.

뇌 심부의 관통동맥 분포 영역에 발생하는 양측성 뇌경색은 주로 일산화탄소 중독, 메탄올 중독, 전뇌동맥류 클리핑, 심폐소생술 후 뇌 손상, 외상 후 혈액량 감소, 기저동맥 폐색, 경정맥 헤로인이나 코카인 사용이 선행 원인으로 알려져 있다.¹⁰ 본 증례에서는 이러한 선행 요인이 없이 양측 뇌순환의 관통동맥에서 혈류 공급을 받는 대뇌 기저핵과 뒤측 뇌순환과 연결된 시상에서 동시에 뇌경색이 발생하였고, 양측성으로 발생하였다는 것이 특징이라고 할 수 있다. 양측성 관통동맥 분포 영역 뇌경색의 감별 진단에 뇌막염과 같은 중추신경계 감염증을 고려하여야 할 것으로 생각되며 특히 면역기능이 저하되었거나 스테로이드 등을 사용하는 환자에서는 전형적인 뇌막염의 증상이 없이 뇌막염의 합병증인 뇌경색으로 초기 증상이 나타날 수 있다는 점을 염두에 두어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Kim JY, Lee JH, Suk SH, Huh K. A study of clinical characteristics of cryptococcal meningitis: diagnosis and treatment in 38 cases. *J Korean Neurol Assoc* 1995;13: 298-304.
2. Tjia TL, Yeow YK, Tan CB. Cryptococcal meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:853-858.
3. Lan SH, Chang WN, Lu CH, Lui CC, Chang HW. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM* 2001;94:247-253.
4. Aberfeld DC, Gladstone JL. Cryptococcal meningoencephalitis presenting with hemiplegia of sudden onset. *JAMA* 1967;202: 1150-1151.
5. Saul RF, Gallagher JG, Mateer JE. Sudden hemiparesis as the presenting sign in cryptococcal meningoencephalitis. *Stroke* 1986;17:753-754.
6. Kalita J, Bansal R, Ayagiri A, Misra UK. Midbrain infarction: a rare presentation of cryptococcal meningitis. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:23-25.
7. Sabetta JR, Andriole VT. Cryptococcal infection of the central nervous system. *Med Clin North Am* 1985;69:333-344.

8. Engstrom JW, Lowenstein DH, Bredesen DE. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86: 528-532.
9. Hillmen P, Richards SJ. Implications of recent insights into the pathophysiology of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2000;108:470-479.
10. Daras MD, Orrego JJ, Akfirat GL, Samkoff LM, Koppel BS. Bilateral symmetrical basal ganglia infarction after intravenous use of cocaine and heroin. *Clin Imaging* 2001; 25:12-14.